

## Prematüre retinopatili olgularda ortalama trombosit hacmi

### *Mean trombosit volume in patients with retinopathy of prematurity*

Harun Yüksel<sup>1</sup>, Alparslan Şahin<sup>1</sup>, Muhammed Şahin<sup>1</sup>, Fatih Mehmet Türkcü<sup>1</sup>, Yasin Çınar<sup>1</sup>, Zeynep Gürsel Özkurt<sup>1</sup>, Ümit Karaalp<sup>1</sup>, Ünal Uluca<sup>2</sup>, İhsan Çaça<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada prematüre retinopatisi (PR) olan hastalarda tip 1 PR gelişen ve gelişmeyen hastaların ortalama trombosit hacmi (OTH) karşılaştırılmıştır.

**Yöntemler:** Çalışma prematüre yeni doğanların hastane kayıtları incelenerek yapılmıştır. 1500 gr ağırlık altında ve doğum haftası 32 haftadan küçük olan bebekler bu çalışmaya dahil edilmiştir. Doğum ağırlıkları, doğum haftası, retinopatinin evresi, artı hastalık varlığı araştırılmıştır. Tip 1 PR tanısı koyulduğu zaman hastalardan kan alınmıştır. Tip 1 PR tanısı almayan hastalardan da benzer gestasyonel yaşlarda kan alınmıştır. Tam kan sayımında; hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı ve OTH değerleri kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Altmış üç PR'li hasta bu çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 22 tanesinde tip 1 PR saptanırken, 41 tanesinde saptanmadı. Ortalama doğum haftası ve doğum ağırlığı gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Ortalama OTH tip 1 PR gelişen olgularda  $9,1 \pm 2,0$  fL iken tip 1 PR gelişmeyen olgularda  $9,4 \pm 1,8$  fL idi ( $p=0,61$ )

**Sonuçlar:** Çalışmamızda OTH değerleri tip 1 PR gelişen ve gelişmeyen PR'li hastalarda farklı saptanmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Prematüre retinopatisi, ortalama trombosit hacmi, tip 1 PR

#### GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR) erken doğuma bağlı olarak sıklığı artan bir retinal vaskülopatidir. Çocukluk çağıının önemli körlük nedenleri arasındadır. En önemli risk faktörleri düşük doğum haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. Bunun yanında oksijen tedavisi, çoğul gebelik, sepsis, metabolik asidoz/alkaloz, apne, hiperbilirubinemi, kan transfüzyonu, respiratuvar distres sendromu, anemi, vitamin E eksikliği, intraventriküler kanama ve uzun süreli parenteral

#### ABSTRACT

**Objective:** We aimed to evaluate the mean platelet volume (MPV) in patients with retinopathy of prematurity (ROP) with respect to development of type 1 ROP

**Methods:** The medical records of the premature infants were evaluated. Babies with a birth weight under 1500 g and a gestational age under 32 weeks were enrolled to the study. Birth weight, gestational age, onset and grade of retinopathy, presence of plus disease were analyzed. At the time of type 1 ROP diagnosis, blood samples were obtained. In the patients without type 1 ROP the blood samples were also obtained at similar gestational age. Hemoglobin, hematocrit, platelet count, and MPV results were recorded.

**Results:** Sixty-three infants were studied. 22 of them had type 1 ROP and 41 had not developed type 1 ROP. The mean gestational age and the mean birth weight between groups were not statistically significant. The mean MPV values in patients with type 1 ROP and without type 1 ROP was  $9,1 \pm 2,0$  fL and  $9,4 \pm 1,8$  fL, respectively ( $p=0.61$ ).

**Conclusion:** The results demonstrated that MPV values were not associated with severity of ROP in our study population. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (2): 276-279

**Key words:** Retinopathy of prematurity, mean trombosit volume, type 1 ROP

beslenme diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır [1,2].

Vasküler hastalıkların etyolojisinde trombositlerin rolü olduğu gösterilmiştir. Özellikle tıkaçıcı vasküler hastalıklarda ortalama trombosit hacmi (OTH) değerlerinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir [3,4]. Daha önceki çalışmalarımızda OTH değerlerinin retinal ven tıkanıklıkları [5], psödoeksfolyasyon sendromu [6] ve aktif oküler Behçet [7] hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptadık.

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

**Correspondence:** Alparslan Şahin,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye Email: dralparslansahin@gmail.com

Received: 17.02.2014, Accepted: 29.03.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

OTH değeri trombosit büyüklüğünün bir belirtici olup trombosit aktivitesini de göstermektedir. Büyük trombositler, küçük trombositlere oranla daha reaktifdir, daha fazla tromboksan A2 üretir, daha fazla glikoprotein Ib and glikoprotein IIb/IIIa ekprese eder ve daha kolaylıkla agregre olur [8,9].

Klinik pratikte ortalama trombosit hacminin de dahil olduğu pek çok hematolojik parametre tam kan sayımı ile elde edilebilmektedir. PR'de de trombosit büyüklüğünde farklılık olabileceğinden yola çıkarak bu çalışmada kliniğimizde takip edilen prematüre bebeklerdeki tip 1 PR retinopati gelişme durumuna göre OTH değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEMLER

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı retina polikliniğinde takip edilen prematüre bebeklere ait dosya kayıtları incelendi. Çalışma öncesinde Dicle Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Bebeklere ait tam kan sayımı parametreleri, bebeklerin doğum ağırlığı, doğum haftası kaydedildi. Tam kan parametrelerini direkt olarak etkileyebilecek kan transfüzyonu, kan değişimi uygulanan bebekler çalışma dışı bırakıldı. Bebekler tip 1 PR gelişimi durumuna göre iki gruba ayrıldı.

Bu çalışmada Early Treatment For Retinopathy of Prematurity [10] kriterlerine göre bebekler şu bulgulara sahip ise tip 1 PR olarak tanımlandı: Zon 1'de Evre 3 PR ancak artı hastalık mevcut değil, Zon 1'de Evre 1 veya 2 beraberinde artı hastalık, zon 2'de evre 2 veya 3 beraberinde artı hastalık olması

Kan ölçümleri Tip 1 PR ortaya çıktığı anda alınan kanda gerçekleştirildi. Tip 1 PR gelişmeyen grupta da aynı postmenstruel haftaya denk gelecek şekilde kan örnekleri elde edildi. Kan örnekleri EDTA içeren standart hemogram tüplerine alındı ve örnekler 1 saat içinde analizatör cihaz (CELL-DYN 3700, Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) ile çalışıldı. OTH, trombosit sayısı, hematokrit parametreleri kaydedildi.

Tip 1 PR gelişen ve tip 1 PR gelişmeyen bebeklere ait demografik veriler ve ortalama trombosit hacmi, trombosit sayısı, hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi değerleri ile karşılaştırıldı. İki grup arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Hematolojik parametrelerin tip 1 PR gelişimine etkisini değerlendirmek için regresyon analizi yapıldı. p değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma kapsamında tip 1 PR gelişen 22 ve tip 1 PR gelişmeyen 41 bebeğe ait kayıtlar incelendi. Tip 1 PR gelişen grupta ortalama doğum ağırlığı ve ortalama doğum haftası sırasıyla 1148gr ve 28±1,8 hafta idi. Tip 1 PR gelişmeyen grupta ise sırasıyla 1257 gram ve 29±2,5 hafta idi.

Tip 1 PR gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında doğum ağırlığı ve doğum haftası açısından istatistiksel fark yoktu. Tip 1 PR gelişen ve gelişmeyen gruplarda ortalama trombosit hacmi sırasıyla 9,1±2,0fL ve 9,4±1,8fL olarak saptandı (p=0,55). Her iki grupta trombosit sayısı arasında da anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1).

Tüm parametreler ile yapılan regresyon analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 1.** Grupların tam kan sayımından elde edilen değerleri

	OTH (fL)	Trombosit sayısı /mm <sup>3</sup>	Hemoglobin (mg/dl)	Hematokrit (%)
Tip 1 PR gelişen	9,1±2,0	329,000	10,2±1,4	29,5±4,5
Tip 1 PR gelişmeyen	9,4±1,8	334,000	10,8±2,0	31±5,6
p değeri	0,61	0,78	0,09	0,18

OTH: ortalama trombosit hacmi, PR: prematüre retinopati

## TARTIŞMA

Ortalama trombosit hacmi vasküler hastalıklarda prediktif rolü nedeniyle klinik olarak tanıda yardımcı olarak kullanılan bir parametredir. Özellikle yetişkinlerdeki koroner arter hastalığı, derin ven trombozu gibi sistemik etkileri olan hastalıklarda OTH değerlerinin normal olgulara göre yüksek olduğu gösterilmiştir [3,11]. Pulmoner emboli hastalarında erken dönem hastane mortalitesi için bir belirteç olabileceği de öne sürülmüştür [12]. Bu vasküler hastalıklarda yüksek hacimli trombositlerin agregasyonu normal hacimli trombositlere göre arttırdığı öne sürülmüştür [9]. Ayrıca trombosit hiperaktivitesinin OTH artışına yol açtığı gösterilmiştir [13].

Sistemik hastalıkların yanında oküler vasküler hastalıklarda da OTH ile hastalık ilişkisi çalışılmıştır. Retinal ven tıkanıklıkları ile OTH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda OTH değerlerinin kontrol olgularına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır

[5,14]. Bu çalışmalarda OTH'nin retinal ven tıkanıklıklarının tahmin edilmesinde belirteç olabileceği öne sürülmüştür. Diyabetik retinopatide OTH değerleri retinal ven tıkanıklıklarında olduğu gibi yüksek saptanmış ve OTH değerlerinin retinopati ciddiyeti ile korele olduğu gösterilmiştir [15,16].

Kliniğimizde gerçekleştirdiğimiz bir çalışmada psödoeksfolyasyonlu ve psödoeksfolyatif glokomlu olgularda OTH değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık [6]. Bu çalışmada OTH yüksekliğinin nedeni olarak psödoeksfolyatif materyalin endotelde birikimine bağlı endotel hücre yetmezliği neticesi oluşabileceği öne sürülmüştür [17]. Buna karşın endotel hücre fonksiyonunun etkilendiği aktif oküler Behçet hastalarında ise OTH değerleri ile hastalık ciddiyeti ve retinal tromboz riski arasında ilişki gösterilememiştir [7,18].

Vasküler hastalıklardaki rolü dolayısıyla OTH değerlerinin PR hastalığı patogenezinde rol alabileceğini düşünerek bu çalışmayı tasarladık. Ancak çalışmamızda tip 1 PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerin OTH değerleri arasında istatistiksel farklılık saptamadık. Çekmez ve ark. yaptıkları bir çalışmada prematüre bebeklerde gözlenen çeşitli morbiditeler ile OTH arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda PR hastalarında OTH açısından farklılık saptamadıklarını bildirmişlerdir [19].

Erken doğum sonrası dış ortamın intrauterin ortama nispeten hiperoksik olması sonucu normal retina damarlanması yavaşlamakta hatta durmaktadır. Sonuç olarak oluşan serbest oksijen radikallerinin hücreler üzerine olan toksisitesi ve endotel hücrelerinin apoptozisi neticesi oluşan damar obliterasyonu PR'de gözlenen başlıca patofiyolojik değişimlerdir [20]. Burada trombositlerin bir rolü olup olmadığı sorusu akla gelebilir.

Trombositler büyük miktarda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ihtiva ederler ve kan trombosit sayımı ile serum VEGF seviyesi arası sıkı bir ilişki mevcuttur [21]. OTH yüksekliği de VEGF seviyesinin yüksek olduğunun işaretidir [22]. Bu nedenle klinik pratikte kolayca ölçülebilen OTH değerlerinin yüksekliği daha fazla miktarda serum VEGF seviyesine işaret ediyor olabilir.

VEGF PR patogenezinde etkinliği ispatlanmış bir büyüme faktörüdür. VEGF miktarı vitreus içinde ne kadar yüksek ise o kadar PR gelişimi için risk faktörüdür. VEGF ile OTH arasında oftalmolojik bir çalışma henüz yapılmamıştır. Bununla birlikte VEGF ile OTH ilişkisinin incelendiği güncel bir çalışmada sistemik bevacizumab verilen metastatik kolon kanserli hastalarda OTH ve trombosit sayımı

değerlerinin tedavi sonrasında azaldığı gösterilmiştir [23]. Her ne kadar onkolojik bir hastalıkta yapılan bu çalışma PR için genellenemese de yol gösterici olabilir. PR patogenezinde VEGF miktarı artışına bağlı olarak proliferatif retinopati gelişmektedir. Burada VEGF miktarının azalmasına bağlı mı OTH değerlerinde düşme olmakta yoksa başka bir etkileşme mi olduğu henüz bilinmemektedir.

Sonuç olarak Tip 1 PR gelişen ve gelişmeyen olgular karşılaştırıldığında OTH açısından fark saptamadık. Çalışmamızda hasta sayısının sınırlı olması bu sonuçların ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir. Bu nedenle daha fazla sayıda olgunun dahil edildiği çalışmalar ile OTH ile PR gelişimi arasındaki ilişkinin netleştirilmesine ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Stout AU, Stout JT. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin N Am* 2003;50:77-87.
2. Shohat M, Reisner SH, Kricler R, Nissenkorn I, Yassur Y, Ben-Sira I. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983;72:159-163.
3. Cil H, Yavuz C, Islamoglu Y, et al. Trombosit count and mean trombosit volume in patients with in-hospital deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:650-653.
4. Arıkanoglu A, Yucel Y, Acar A, et al. The relationship of the mean platelet volume and C-reactive protein levels with mortality in ischemic stroke patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1774-1777.
5. Şahin A, Şahin M, Yüksel H, et al. The mean platelet volume in patients with retinal vein occlusion. *J Ophthalmol*. 2013;2013:236371.
6. Türkcü FM, Yüksel H, Şahin A, et al. Mean platelet volume in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2014;24:71-75.
7. Türkcü FM, Cingü AK, Yüksel H, et al. Mean platelet volume in ocular Behçet's disease. *Sci World J* 2013;2013:215912.
8. Giles H, Smith RE, Martin JF. Trombosit glycoprotein IIb-IIIa and size are increased in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 1994;24:69-72.
9. Haver VM, Gear AR. Functional fractionation of trombosit. *J Lab Clin Med* 1981;97:187-204.
10. Early Treatment For Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-1694.
11. Ekici B, Erkan AF, Alhan A, et al. Is mean platelet volume associated with the angiographic severity of coronary artery disease? *Kardiol Pol* 2013;71:832-838.
12. Selimoğlu-Şen H, Abakay Ö, Taylan M et al. The importance of mean platelet volume in early mortality of

- pulmonary embolism. *J Clin Exp Invest* 2013;4: 298-301
13. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-161.
  14. Onder HI, Kilic AC, Kaya M, et al. Relation between platelet indices and branch retinal vein occlusion in hypertensive patients. *Indian J Ophthalmol* 2013;61:160-162.
  15. Ateş O, Kiki İ, Bilen H, et al. Association of mean trombosit volume with the degree of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eur J General Med* 2009; 6:99-102.
  16. Ayhan-Tuzcu E, Arıca S, İlhan N, et al. Relationship between mean trombosit volume and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:237-240.
  17. Koz C, Turkcu F, Gurbuz O, et al. Endothelial function and novel vascular risk factors in pseudoexfoliation syndrome. *Turkiye Klinikleri J Medi Sci* 2009;29:1510-1516.
  18. Ricart JM, España F, Navarro S, et al. Mean platelet volume does not seem to relate to thrombosis or posterior uveitis in Behçet's disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013;54:51-57.
  19. Cekmez F, Tanju IA, Canpolat FE, et al. Mean platelet volume in very preterm infants: a predictor of morbidities? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:134-137.
  20. Mataftsi A, Dimitrakos SA, Adams GG. Mediators involved in retinopathy of prematurity and emerging therapeutic targets. *Early Hum Dev* 2011;87:683-690.
  21. Gunsilius E, Petzer AL, Gastl G. Vascular endothelial growth factor platelet counts and renal cancer. *Lancet* 1999;353:2247.
  22. Gunsilius E, Gastl G. Platelets and VEGF blood levels in cancer patients. *Br J Cancer* 1999;81:185-186.
  23. Mutlu H, Berk V, Karaca H, et al. Treatment regimen with bevacizumab decreases mean platelet volume in patients with metastatic colon cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:546-548.